

Title	Molecular cloning of UVSSA gene for UV sensitive syndrome with deficiencies in transcription-coupled DNA repair
Author(s)	Zhang, Xue
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59349">https://hdl.handle.net/11094/59349</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照</a> ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 【89】

氏 名	ZHANG XUE (張 雪)
博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)
学 位 記 番 号	第 2 5 4 5 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	Molecular cloning of UVSSA gene for UV sensitive syndrome with deficiencies in transcription-coupled DNA repair (転写と共役した修復に欠損を持つ紫外線高感受性症候群の原因遺伝子の同定に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田中亀代次 (副査) 教 授 近藤 寿人 教 授 野島 博 教 授 米田 悦啓 教 授 平岡 泰

## 論 文 内 容 の 要 旨

UV-sensitive syndrome (UV<sup>S</sup>S) is an autosomal recessive disorder characterized by photosensitivity, and a deficiency in transcription-coupled repair (TCR), a sub-pathway of nucleotide excision repair (NER) that rapidly removes DNA damage that interferes with the progression of transcription. Cockayne syndrome (CS) is another genetic disorder with a defect in TCR. CS consists of two complementation groups: CS-A and CS-B caused by mutations in the *CSA* and *CSB* genes, respectively. UV<sup>S</sup>S comprises three complementation groups: UV<sup>S</sup>S/CS-A, UV<sup>S</sup>S/CS-B, and UV<sup>S</sup>S-A caused by mutations in *CSA*, *CSB*, and an unidentified gene, respectively.

Here, we report the cloning of the gene for UV<sup>S</sup>S-A by microcell-mediated chromosome transfers of mouse A9 cells to cells from the UV<sup>S</sup>S-A patient Kps3. Human gene KIAA1530 was able to complement defective TCR of Kps3 cells. Three UV<sup>S</sup>S-A patients had nonsense or frame-shift mutations in the ORF of KIAA1530. It was concluded that KIAA1530 is the causative gene for UV<sup>S</sup>S-A, and designated as *UVSSA*. UVSSA formed a complex with USP7, a deubiquitylating enzyme, and stabilized CSB and restored hypophosphorylated form of RNA polymerase II via inhibition of the ubiquitin-proteasome pathway after UV-irradiation in TCR.

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

転写と共役した修復(TCR)機構に異常を示す紫外線高感受性症候群(UV<sup>S</sup>S)のうち、原因遺伝子が未知であったUV<sup>S</sup>S-A群(Kps3患者)原因遺伝子のクローニングを目的として、張 雪さんは微小核融合法を用いてKps3細胞へマウス染色体をKps3細胞に導入し、紫外線抵抗性を示すKps3細胞を得ました。さらに、各クローンに共通してマウス 5 番染色体の600kbの領域を同定し、当該領域をカバーするBACクローンを導入する方法によりUV<sup>S</sup>S-A群の欠損を相補する遺伝子を同定しました。さらに、UV<sup>S</sup>S-A群患者では当該遺伝子に突然変異をもつことを明らかにし、原因遺伝子であることを確認しました。*UVSSA*遺伝子と命名したこの遺伝子の機能解析として、UVSSAと既知のTCR因子であるCSA、CSB、RNAポリメラーゼIIとの相互作用を詳細に解析すると共に、UVSSAと結合する新規TCR因子USP7も同定し、UVSSAの機能を明らかにしました。以上の結果はTCRの機構解明に貢献する優れた成果であり、学位に値するものと認めます。